

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-332704

(43)Date of publication of application : 18.12.1998

(51)Int.Cl.

G01N 33/72

G01N 33/48

G01N 33/66

(21)Application number : 10-147378

(71)Applicant : NOKIA MOBILE PHONES LTD

(22)Date of filing : 28.05.1998

(72)Inventor : HEINONEN PEKKA  
MAEKIPAEAE MIKKO

(30)Priority

Priority number : 97 972292 Priority date : 30.05.1997 Priority country : FI

(54) DIABETES CONTROL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method to estimate the level of the HbA1C component of glycosylized hemoglobin in the blood of a patient.

SOLUTION: A mathematical model is drawn to estimate the behavior of an HbA1C component to a glucose level in blood using HbA1C level and glucose level in blood that were measured previously. Whenever a new HbA1C level is measured, the model is renewed using the new actual value and the recent new actual value of glucose level in blood. The renewed mathematical model is used to estimate HbA1C using the actual value of the glucose level in blood that was obtained after the measurement of the last HbA1C between the level measurements.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-332704

(43) 公開日 平成10年(1998)12月18日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
G 0 1 N 33/72		G 0 1 N 33/72
33/48		33/48
33/66		33/66

A  
Z  
A

審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平10-147378

(22) 出願日 平成10年(1998) 5月28日

(31) 優先権主張番号 9 7 2 2 9 2

(32) 優先日 1997年 5月30日

(33) 優先権主張国 フィンランド (F I)

(71) 出願人 590005612

ノキア モービル フォーンズ リミティ  
ド

フィンランド国, エフアイエヌ-02150

エスボー, ケイララデンティエ 4

(72) 発明者 ベッカ ヘイノネン

フィンランド国, エフアイエヌ-02100

エスボー, ハカクヤ 2 ビー 28

(72) 発明者 ミッコ マキパー

フィンランド国, エフアイエヌ-00100

ヘルシンキ, イルマリナツ 12 ビー

28

(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

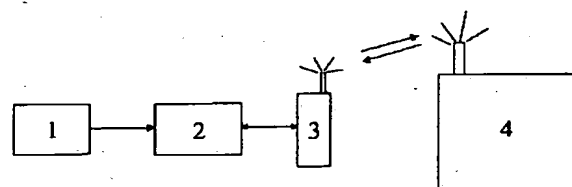
(54) 【発明の名称】 糖尿病管理

(57) 【要約】

【課題】 患者の血液中のグリコシル化ヘモグロビンの  $HbA_{1c}$  成分のレベルを予測する方法。

【解決手段】 前もって測定された  $HbA_{1c}$  レベル及び血中グルコースレベルを使用して血中グルコースレベルに対する  $HbA_{1c}$  成分レベルの挙動を予測する数理モデルを導出する。新しい  $HbA_{1c}$  レベルが測定される毎に、その新しい測定値と最近の新しい血中グルコースレベル測定値とを使用してそのモデルを更新する。そのレベルの測定と測定との間に、最後の  $HbA_{1c}$  測定以後に得られた血中グルコースレベルの測定値を使用して  $HbA_{1c}$  レベルを予測するためにその更新された数理モデルを使用する。

図 6



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 前もって測定された血中グルコースレベル及びグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを使用して患者の血液中のグリコシル化ヘモグロビン成分のレベルを予測する方法であって：前もって測定されたレベルを使用して血中グルコースレベルに対するグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの挙動の数理モデルを導出し；新しいグリコシル化ヘモグロビン成分レベルが測定されたときに、その新しい測定値と最新の血中グルコースレベル測定値とを使用して前記モデルを更新し；グリコシル化ヘモグロビン成分レベルの測定とグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの測定との間に、最後のグリコシル化ヘモグロビン成分測定以後に得られた血中グルコースレベルの測定値を使用してグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを予測するためにその数理モデルを適用することを含むことを特徴とする方法。

【請求項2】 前記数理モデルはパラメトリック・モデル又はセミパラメトリック・モデルであって、1又は複数のモデル係数と、血中グルコースレベルをグリコシル化ヘモグロビン成分レベルに関連づけるモデル方程式と、によって定義されることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記モデル方程式は、グリコシル化ヘモグロビン成分レベルを、先行する比較的短い期間にわたる血中グルコースレベルの挙動を表す1又は複数のパラメータに関連づけることを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記モデル方程式は下記の形：

$$y = p_1 h_1 + p_2 h_2 + \dots + p_n h_n + c$$

を有する線形方程式であり、ここで $y$ は予測されるグリコシル化ヘモグロビン・レベルであり、 $p$ は線形モデル係数であり、 $h$ は血中グルコースレベルの挙動を表すパラメータであり、 $c$ は定数であることを特徴とする請求項3に記載の方法。

【請求項5】 前記の短い期間にわたる血中グルコースレベルの挙動は、血中グルコースレベル測定値の分布をモデル化する1又は複数のパラメトリック関数を用いて表され、そして前記1又は複数のパラメータ( $h$ )は、それらの関数を定義するパラメータから選択或いは導出されることを特徴とする請求項3又は4に記載の方法。

【請求項6】 前記関数又は各々の前記関数はガウス関数であり、そして前記1又は複数のパラメータ( $h$ )は該ガウス関数の平均値、平方偏差、及び振幅のうちから選択或いは導出されることを特徴とする請求項5に記載の方法。

【請求項7】 前記モデルは、グリコシル化ヘモグロビン成分レベル測定後に前記モデル係数( $p$ )を再計算することによって更新されることを特徴とする請求項2～6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】 グリコシル化ヘモグロビン・レベルの測

定が新たに行われた後に適応アルゴリズムを用いて前記パラメトリック・モデルの係数を適応させることを特徴とする請求項2～6のいずれかに記載の方法。

【請求項9】 予測されるグリコシル化ヘモグロビン成分はHbA<sub>1c</sub>であることを特徴とする先の請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項10】 測定されたグルコースレベルを、無線データ通信リンクを介して、患者が利用できる遠隔局から中央データ処理局に送信し；送信された測定値と該中央処理局に蓄積されている前の測定データとを用いて該中央処理局で前記の数理モデルを導出し、該モデルを更新し、そしてグリコシル化ヘモグロビン成分を予測するステップを実行し；予測されたグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを前記無線データ通信リンクを介して前記遠隔局に送り戻すことを含むことを特徴とする先の請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項11】 前記遠隔局は移動電話又は2方向ベージャであり、無線データ通信リンクは移動電話通信網により提供されることを特徴とする請求項10に記載の方法。

【請求項12】 患者の血液中のグリコシル化ヘモグロビン成分のレベルを予測する方法であって：遠隔局から中央処理局に血中グルコース測定値を送信し；該中央局において、前記送信された測定値と、血中グルコースレベルに対するグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの数理モデルと、を用いて患者の血液についてのグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを予測し；その予測されたグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを前記中央局から前記遠隔局に送信するステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項13】 前もって測定された血中グルコースレベル及びグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを用いて患者の血液中のグリコシル化ヘモグロビン成分のレベルを予測するためのシステムであって：前もって測定されたレベルを使用して血中グルコースレベルに対するグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの挙動の数理モデルを導出し、そして新しいグリコシル化ヘモグロビン成分レベルが測定されたときに、その新しい測定値と最新の血中グルコースレベル測定値とを使用して前記モデルを更新するための手段(4)と；前記モデル及び／又は更新されたモデル並びに測定された血中グルコースレベル及びグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを記憶するためのメモリー手段(4)と；グリコシル化ヘモグロビン成分レベルの測定とグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの測定との間に、最後のグリコシル化ヘモグロビン成分測定以後に得られた血中グルコースレベルの測定値を使用してグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを予測するためにその数理モデルを適用するための手段(4)と、を含むことを特徴とするシステム。

【請求項14】 前記導出及び適用のための手段と前記

メモリー手段とは中央コンピュータ(4)によって提供され、前記システムは、無線データ通信リンクを介して測定データを前記中央コンピュータ(4)に伝えるための移動電話又は2方向ページャ(3)を更に含むことを特徴とする請求項13に記載のシステム。

【請求項15】 血中グルコースレベル測定値を前記移動電話又は2方向ページャに送るために該移動電話又は2方向ページャにつながれた血中グルコース測定ユニット(1)を有することを特徴とする請求項14に記載のシステム。

【請求項16】 予測されたグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを前記中央局(4)から前記移動電話又は2方向ページャ(3)に伝えるように配置されることを特徴とする請求項14又は15に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、糖尿病の管理に関し、特に糖尿病治療の有効性を監視するための方法及び装置に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病の治療では、患者は自己試験キットを使って自分の血中グルコースレベルを定期的にチェックすることを求められる。患者は、自己試験の結果を自分が正常と考える血中グルコースレベルと比較することにより、自分の血中グルコースレベルを正常なレベルに戻すために使用するべきインシュリンの量を推定することができる。この目的のために使用される自己試験キットは、今日では非常に高性能で信頼できるものになっていて、糖尿病の短期管理のための優れた手段となっている。しかし、糖尿病患者は、長期間を経てはじめて明らかに自分の健康状態から生じる問題も抱え込む可能性がある。自己試験により得られる一つ一つの血糖測定値は、その様な長期的問題の発生の兆候を殆ど或いは全く示さない。

【0003】糖尿病患者が抱えている基本的問題は、血液に含まれている糖が細胞膜を横断して移動することに関連している。この問題は、身体が血液中の糖レベルを正しいレベルに保つのを難しくする。(例えば患者が注射するインシュリンが少なすぎるために)血糖が多すぎると患者は高血糖症になり、(例えば患者が注射するインシュリンが多すぎるために)血糖が少なすぎると、患者は低血糖症になることがある。具体的には、血液中の糖のレベルが高すぎると、糖がタンパク質と結合してグリコシル化タンパク質を形成する結果となる。グリコシル化タンパク質は実質的に不溶解性であって、静脈及び動脈の壁を厚くし、神経の髄鞘を厚くする。

【0004】グリコシル化タンパク質の1つの形はグリコシル化ヘモグロビンである。グリコシル化ヘモグロビンは、長時間にわたって血液中に残留する傾向を持っているので、血液中のグリコシル化タンパク質のレベルの

優れた示度となり、従って、患者が従っている治療体制の有効性の示度であり、また、言うまでもなく、患者がその体制にどの程度に従っているかを示す。

【0005】グリコシル化ヘモグロビンは3つの成分、即ちHbA<sub>1a</sub>、HbA<sub>1b</sub>、及びHbA<sub>1c</sub>からなっている。糖尿病治療の長期有効性に関する情報を得るために、ラボ試験で特にHbA<sub>1c</sub>のレベルが広く測定されている。HbA<sub>1c</sub>レベルは、HbA<sub>1c</sub>測定の前6-8週間にわたる血中グルコース治療の有効性を反映する。糖尿病患者の血液中のHbA<sub>1c</sub>のレベルが低いことは、治療体制が有効でグリコシル化ヘモグロビンに関連する二次的問題の危険が低いことをよく表すということが分かっている。健康な人の血液中のHbA<sub>1c</sub>のレベルはヘモグロビン全体の4-6%であるが、糖尿病の人ではそのレベルはそれより相当高くなり得る(例えば8%超)。一般に、糖尿病患者の血液中のHbA<sub>1c</sub>のレベルを6-7%に下げる試みがなされる。

【0006】ヘルスサービス資源はしばしば不足しているし、また便利のために、特に患者の血液中のHbA<sub>1c</sub>レベルの試験は一般に3-4ヶ月毎に行われるに過ぎない。しかし、HbA<sub>1c</sub>レベルが6-8週間にわたる治療の有効性の示度を与えるとすれば、現在の試験体制では、治療が無効であり、従って患者の健康が害されていることが長期間にわたって見過ごされる可能性がある。

【0007】カークW. ビーチの'グリコシル化ヘモグロビンのレベルの挙動を予測する理論的モデル'という論文(the article 'A Theoretical Model to Predict the Behaviour of Glycosylated Hemoglobin Levels' by Kirk W. Beach, J. theor. Biol. (1979) 81, 547-561)は、血中グルコースレベルからグリコシル化ヘモグロビンのレベルを予測するための数値モデルを解説している。しかし、このモデルは極端に未熟であり、血中グルコースレベルが一定である、或いは少数の離散的ステップを経て変化するか、或いは正弦波状に変化するという簡易化を利用している。このモデルを実際の患者に適用すれば、当然に、血中グルコースレベルの挙動を大幅に簡易化しすぎることになる。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、公知の糖尿病管理手法の欠点を克服或いは少なくとも軽減することである。

【0009】本発明の他の目的は、グリコシル化ヘモグロビン成分レベルの実質的に連続的な推定値を提供する方法及び装置を提供することである。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、第1の面においては、前もって測定された血中グルコースレベル及びグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを使用して患者の血液中のグリコシル化ヘモグロビン成分のレベルを予測する方法を提供するものであり、この方法は：前もって

測定されたレベルを使用して血中グルコースレベルに対するグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの挙動の数理モデルを導出し、新しいグリコシル化ヘモグロビン成分レベルが測定されたときに、その新しい測定値と最近の新しい血中グルコースレベル測定値とを使用して該モデルを更新し、グリコシル化ヘモグロビン成分レベルの測定とグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの測定との間に、最後のグリコシル化ヘモグロビン成分測定以後に得られた血中グルコースレベルの測定値を使用してグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを予測するためにその数理モデルを適用することを含む。

【0011】通常、血中グルコースレベルの測定はグリコシル化ヘモグロビン成分の測定よりも相当頻繁に行われる。従って、最後のグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの測定以後に得られた血中グルコースレベル測定値を使用して患者の血液中の現在のグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを予測するために本発明の方法を使用することができる。そのモデルは新しいHbA<sub>1c</sub>測定が行われる毎に更新されるので、そのモデルは、血中グルコースレベルに関してHbA<sub>1c</sub>レベルを変化させる原因となる患者の生理状態の変化を追跡することができる。血中グルコース測定パターン、即ち患者が血中グルコースの測定を行う時、の変化を補償することもできる。

【0012】好ましくは、数理モデルはパラメトリック・モデル又はセミパラメトリック・モデルであり、そのモデルは、1又は複数のモデル係数と、血中グルコースレベルをグリコシル化ヘモグロビン成分レベルに関連づけるモデル方程式とによって定義される。より好ましくは、そのモデル方程式は、先行する割合に短い期間にわたる血中グルコースレベルの挙動（例えば分布）を少なくとも部分的に記述する1又は複数のパラメータにグリコシル化ヘモグロビン成分レベルに関連づける。

【0013】モデル方程式は線形方程式であってよく、その場合には前記モデル係数はその方程式の線形係数である。線形方程式は次の形を有する：

$$y = p_1 h_1 + p_2 h_2 + \dots + p_n h_n + c$$

ここでyは予測されるグリコシル化ヘモグロビンのレベルであり、pは線形モデル係数であり、hは血中グルコースレベルの挙動を記述するパラメータであり、cは定数である。

【0014】好ましくは、前記の短期間にわたる血中グルコースレベルの挙動を、血中グルコースレベル測定値の分布をモデル化する1又は複数のガウス関数を用いて記述することができる。前記の1又は複数のパラメータ(h)を、そのガウス関数の平均値、平方偏差、及び振幅のうちから選ぶことができ、或いは、それらから導出することができる。

【0015】パラメトリック・モデル又はセミパラメトリック・モデルの場合、グリコシル化ヘモグロビン成分レベルを測定する毎に前記モデル係数(p)を計算し直

すことによってモデルを更新することができる。本発明の別の実施例では、グリコシル化ヘモグロビンレベルを新たに測定する毎に、適応アルゴリズムを用いてパラメトリック・モデルの係数を更新する。適当な適応アルゴリズムの1つはウィドローズのアルゴリズム(Widrows algorithm)である。その種の適応アルゴリズムは、予測されるグリコシル化ヘモグロビン・レベルと測定されたグリコシル化ヘモグロビン・レベルとの間の誤差を小さくするようになっている。

【0016】本発明の上記の第1の面の方法を用いて予測されるグリコシル化ヘモグロビン成分は、HbA<sub>1c</sub>、HbA<sub>1</sub>、及びHbA<sub>2</sub>のうちの1つである。しかし、予測される成分はHbA<sub>1c</sub>であるのが好ましい。

【0017】本発明の上記第1の面の方法は：測定されたグルコースレベルを、無線データ通信リンクを介して、患者が利用できる遠隔局から中央データ処理局に送信し；送信された測定値と該中央処理局に蓄積されている前の測定データとを用いて該中央処理局で前記の数理モデルを導出し、該モデルを更新し、そしてグリコシル化ヘモグロビン成分を予測するステップを実行し；予測されたグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを該無線データ通信リンクを介して前記遠隔局に送り戻すことを含む得る。

【0018】好ましくは、前記遠隔局は携帯電話又は2方向ベージャであり、無線データ通信リンクは携帯電話通信網により提供される。例えば、電話通信網はGMS通信網であり、データはショートメッセージ・サービス(SMS)によって送信される。ここで使用している「携帯電話」という用語は、在来のセルラー電話機及びセルラー電話機/パーソナルデータアシスタント(PDA)複合装置を含む無線電話通信を利用する任意の携帯装置を指すものと解されなければならない。

【0019】また、本発明の方法は、本発明の上記第1面の方法のステップの全てを携帯監視装置において実行することを含んでもよい。

【0020】本発明の方法は、人又は動物の患者から採取された血液に適用し得るものであることが理解されよう。

【0021】本発明は、第2面においては、患者の血液中のグリコシル化ヘモグロビン成分のレベルを予測する方法を提供するものであり、この方法は：遠隔局から中央処理局に血中グルコース測定値を送信し；該中央局において、前記の送信された測定値と、血中グルコースレベルに対するグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの数理モデルとを用いて患者の血液についてのグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを予測し；その予測されたグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを該中央局から該遠隔局に送信するステップを含む。

【0022】本発明は、第3の面においては、前もって測定された血中グルコースレベル及びグリコシル化ヘモ

10

20

30

40

50

グロビン成分レベルを用いて患者の血液中のグリコシル化ヘモグロビン成分のレベルを予測するためのシステムを提供するものであり、このシステムは：前もって測定されたレベルを使用して血中グルコースレベルに対するグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの挙動の数値モデルを導出し、新しいグリコシル化ヘモグロビン成分レベルが測定されたときに、その新しい測定値と最近の新しい血中グルコースレベル測定値とを使用して該モデルを更新するための手段と；前記モデル及び／又は更新されたモデル並びに測定された血中グルコースレベル及びグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを記憶するメモリー手段と；グリコシル化ヘモグロビン成分レベルの測定とグリコシル化ヘモグロビン成分レベルの測定との間に、最後のグリコシル化ヘモグロビン成分測定以後に得られた血中グルコースレベルの測定値を使用してグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを予測するためにその数値モデルを適用するための手段と、を含む。

【0023】本発明の上記第3面のシステムの好ましい実施例では、前記導出及び適用するための手段と前記メモリー手段とは中央コンピュータによって提供され、該システムは、無線データ通信リンクを介して測定データを該中央コンピュータに伝えるための移動電話又は2方向ページャを更に有する。予測されたグリコシル化ヘモグロビン成分レベルを該中央局から該移動電話又は2方向ページャに伝えるように該システムを構成することもできる。

【0024】次に、本発明をよりよく理解し、本発明の実施態様を示すために、添付図面を参照する。

【0025】

【発明の実施の形態】次に、患者の血液中のHbA<sub>1c</sub>レベルを予測する方法を、人の患者から得られた実際の血中グルコース測定値及びHbA<sub>1c</sub>測定値を用いて解説する。\*

$$P(I) = kG(I|\mu_1, \sigma_1^2) + (1-k)G(I|\mu_2, \sigma_2^2)$$

【0029】を用いてモデル化され、ここでkは0 ≤ k ≤ 1の係数であり、1は血中グルコースレベルであり、ガウス関数Gは下記の形を有する：※

$$G(I) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left\{-\frac{(I-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\}$$

【0031】ガウス関数の平均値(μ<sub>1</sub>、μ<sub>2</sub>)及び平方偏差(σ<sub>1</sub><sup>2</sup>、σ<sub>2</sub><sup>2</sup>)、及び係数kは、予想-最大化アルゴリズムを用いて得られる。このアルゴリズムについては、'EMアルゴリズムを介しての不完全データからの最大の可能性'(Dempster A.P., Laird N.M., and Rubin, D.B. (1977); 'Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm'; J. Royal Statistical Soc.; 39 (1); 1-38)を参照。血中グルコース測定値の各部分集合についてモデル化された分布が図3A～3Dに示されている。各モデルをパラメータ・ベクトルΘ。

\*図1は、640日間にわたって測定された血中グルコースレベル及びHbA<sub>1c</sub>レベルを時間(日を単位として測定)に対してプロットしたものである。既に解説したように、HbA<sub>1c</sub>の測定は通常は割合にまれにしか行われなけれども(12～16週毎)、血中グルコースレベルの測定はかなり頻繁に行われる(通常は1日に2回～5回)。

【0026】Yを図1に示されているN個の利用可能なHbA<sub>1c</sub>測定値y<sub>n</sub>の集合であるとする。Y = {y<sub>1</sub> ... y<sub>N</sub>}であり、各測定値は測定時t = T<sub>n</sub>、(n = 1～N)に対応する。同じく、Xを図1に示されているM個の利用可能な血中グルコース測定値x<sub>m</sub>の集合であるとする。X = {x<sub>1</sub> ... x<sub>M</sub>}であり、各測定値は測定時t = t<sub>m</sub>、(m = 1～M)に対応する。血糖測定値の集合Xは部分集合X<sub>n</sub>に分割され、各部分集合には対応するHbA<sub>1c</sub>測定値y<sub>n</sub>が随伴していて、各部分集合は、t > T<sub>n</sub> - 65日～T<sub>n</sub>の期間に得られた値を含んでいる。連続するHbA<sub>1c</sub>の間の間隔が65日より短いときには、隣り合う部分集合X<sub>n</sub>同士が部分的に重なり合うことになる。図1のデータについては、12個のHbA<sub>1c</sub>測定値があり、血中グルコース測定値の12個の部分集合が得られ、それらのうちの始めの4つが解説の目的で図2A～2Dに示されている。

【0027】集合内での測定値の分布をモデル化するために(即ち、確立密度関数をモデル化するために)、血中グルコースレベル測定値の各部分集合X<sub>n</sub>に適当なセミパラメトリック・モデルを適用する。そのモデルは、割合に少数のパラメータを有するように選択される。本例では、各部分集合X<sub>n</sub>の分布は、ガウス関数の対の和：

【0028】

【数1】

(1)

※【0030】

【数2】

(2)

ルΘ。{μ<sub>n1</sub>, μ<sub>n2</sub>, σ<sub>n1</sub><sup>2</sup>, σ<sub>n2</sub><sup>2</sup>, k}によって表すことができる。パラメータの適当な組み合わせがパラメータ・ベクトルΘ<sub>n</sub>から選択され、それを用いて時点T<sub>n</sub>でのモデル・ベクトルh<sub>n</sub>を形成する。本例では、モデル・ベクトルh<sub>n1</sub>, h<sub>n2</sub>, h<sub>n3</sub>及びh<sub>n4</sub>にそれぞれ対応するパラメータμ<sub>1</sub>, μ<sub>2</sub>, σ<sub>1</sub><sup>2</sup>及び定数1が選択される。モデル明細行列Hの行及び観測ベクトルzを形成するためにモデル・ベクトルh<sub>n</sub>及び測定されたHbA<sub>1c</sub>レベルy<sub>n</sub>がそれぞれ使用され、線形問題z = Hpが作られる。このpは回帰係数ベクトルである。この問題

を、行列方程式としてより完全にかくことができる： \*【数3】  
【0032】

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} h_{11} & h_{12} & h_{13} & h_{14} \\ h_{21} & h_{22} & h_{23} & h_{24} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ h_{N1} & h_{N2} & h_{N3} & h_{N4} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \\ p_4 \end{bmatrix} \quad (3)$$

【0033】下記の(4)式から回帰係数ベクトルpの推定値を決定することができる： \*【0034】  
※10 【数4】

$$\hat{p} = H^{-1}z \quad (4)$$

【0035】ここで $H^{-1}$ は行列Hの逆行列(又は、Hが正方行列でないか或いは特異行列である場合には擬逆行列)であり、特異値分解法を用いてこれを得ることができる。文献' Cによる数値レシピー：科学計算の技術'(Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T., Flannery, B.P. 1992, 'Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing', 2nd ed. Cambridge U★

★niversity Press)を参照。次に、血中グルコース測定値の部分集合 $X_{n+1}$ から導出されたモデル・ベクトル $h_{n+1}$ から未来の $HbA_{1c}$ レベル $y_{n+1}$ を予測するために、推定された回帰係数ベクトルpを使用することができる、即ち：

【0036】  
【数5】

$$y_{N+1} = p_1 h_{N+1,1} + p_2 h_{N+1,2} + p_3 h_{N+1,3} + p_4 h_{N+1,4} \quad (5)$$

【0037】図4は、 $HbA_{1c}$ レベルを予測する方法の主なステップを概説する流れ図である。

【0038】既に説明したように、患者の生理状態の変化が $HbA_{1c}$ レベルの血中グルコースレベルに関しての挙動を変化させることがある。従って、回帰係数ベクトルpの係数を定期的に更新することが重要である。 $HbA_{1c}$ を新たに測定する毎にこのベクトルpを計算し直すことによって、それを達成することができる。通常、以前の記録の無い患者については、始めに他の幾人かの患者から得られたデータを使って回帰係数ベクトルを導出する。 $HbA_{1c}$ が新たに測定される毎に、その新しい $HbA_{1c}$ 測定値と、最後の $HbA_{1c}$ 測定以後に得られた血中グルコース測定値とを回帰係数ベクトルの再計算に使う。最も古くに得られた測定値を除去することによってNの値が一定に保たれるとすると、その患者からN個の $HbA_{1c}$ 測定値が得られた後に、その患者に対して行われた測定のみから推定回帰係数ベクトルが導出されるようになる。

【0039】 $HbA_{1c}$ レベルを予測できる精度を改善するために、より具体的には、平均からかけ離れた測定値による結果の偏りを防止するために、実際には上記行列方程式の要素 $y_1 \sim y_N$ の各々を、行列Hの対応する行と共に省略して推定回帰係数ベクトルpをN個の異なるデータ集合について得る。このとき、各ベクトル成分の頂部及び底部の10%を除去した後推定回帰係数ベクトルの平均値が得られる。図1に示されているデータ集合については、最終的に推定された回帰係数ベクトルは、12個の推定されたベクトルpのトリム平均である。この最終回帰係数ベクトルの係数を使って、上記の方程式(5)を用いて現在の $HbA_{1c}$ レベルを予測することがで

きる。図5はこの方法で得られたモデルを使って予測された $HbA_{1c}$ レベルを、モデルを定式化するために使われる測定された $HbA_{1c}$ レベルと共に示している(図1に示されているように)。予測値が緊密に測定値に追従していることが分かる。

【0040】パラメータpの個数を増やし、例えば追加的に $\delta_2$ を含むようにモデル・ベクトル $h_n$ のサイズを大きくすることによって予測精度を更に改善することができる。また、 $HbA_{1c}$ 推定値の集合を、対応するパラメトリック・モデルの集合を使って作ることもでき、その各モデルはパラメータ、例えば、 $\mu_1$ 、 $\mu_2$ 、 $\sigma_1^2$ 、k又は $\mu_1$ 、 $\mu_2$ 、 $\sigma_2^2$ 、kの異なる集合を使って得られる。1又は複数のパラメータを適宜変換する(例えば、対数、指数)ことによって精度を上げることができる。

【0041】患者の血中グルコースレベルが時刻によって、より具体的には患者が食事をしたばかりであるか否かによって、周期的に変動することはよく知られている。従って、いろいろな時刻について血中グルコースレベルを別々にモデル化するのが、より精密である。この手法は、全ての血中グルコースレベルを別々の集合に分けることを必要とする。例えば、9個の集合、即ち、朝食、昼食、夕食、及び夜食の前及び後の測定値がある。各集合jについて、パラメータ・ベクトルの集合 $\Theta_j$ が得られ、ここで $n = 1 \dots N$ である。nの各値について、モデル・ベクトル $h_n$ を形成するために適当なパラメータの集合が選択される。そして、上記のように推定回帰係数ベクトルpを得ることができる。

【0042】回帰係数ベクトルを計算するためには相当な量の蓄積されたデータが必要であり(例えば2年分の



測定データ)、従って計算が相当複雑であるとするれば、多数の患者が利用できる中央データ処理ユニットに測定データを蓄積して計算を行うのが望ましい。また、その様にすればデータの安全性が向上し、また、重要なことに、 $HbA_{1c}$  レベルを予測するアルゴリズムを更新する必要があることが分かれば、直ぐに且つ容易にそのアルゴリズムを更新することができる。

【0043】図6は糖尿病管理システムを示しており、このシステムでは各患者に公知の種類の携帯用電子血中グルコース測定ユニット1が提供される。このユニットは、測定された血中グルコースレベルをインターフェース2(例えばノートブック型コンピュータ又はPC)を介して移動電話3に中継するように改造されている。測定データは移動電話通信網を介して上記の種類の中央データ処理局4に送られる。最近に受け取った血中グルコース測定値と、予め計算されている回帰係数ベクトルとに基づいて、中央処理局4は患者の $HbA_{1c}$  レベルを推定する。患者に対して $HbA_{1c}$  測定が行われる毎に、中央データ処理局に直接入力されたデータ又は例えば医院から送られてきたデータを使って回帰係数ベクトルを更新することができる。予測された $HbA_{1c}$  レベルは殆ど直ちに電話通信網を介して患者の移動電話3に送り返されて移動電話3又はインターフェース2で表示させることができる。移動電話3、インターフェース2、及び測定ユニット1の機能を統合すれば、本当に持ち歩きのできる $HbA_{1c}$  レベル監視システムを提供することができる。 \*

\*【0044】本発明の範囲から逸脱することなく、上記実施例を別様に修正することもできることを当業者は理解するであろう。例えば、ガウス関数の代わりに1つ以上のガンマ関数を使って血中グルコースレベルの各集合 $X_i$ の確立密度関数をモデル化することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】640日の期間にわたって糖尿病患者から得られた $HbA_{1c}$  レベル測定値と血中グルコースレベル測定値とを示す。

【図2】4つの $HbA_{1c}$  レベル測定値に先行する期間について、図1に示されている測定値から抽出された血中グルコースレベル測定値の集合をそれぞれ示す。

【図3】図2(A~D)の各測定窓について予測された血中グルコースレベル分布をそれぞれ示す。

【図4】 $HbA_{1c}$  レベルを予測するために使用される方法を解説するフローチャートである。

【図5】予測された $HbA_{1c}$  レベルと共に、図1の測定された $HbA_{1c}$  レベルを示す。

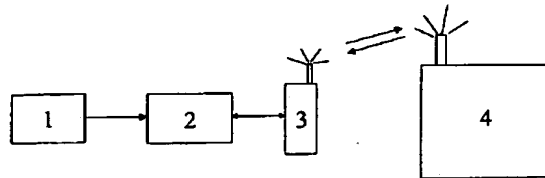
【図6】図5の方法を実行するための装置の概要を示す。

【符号の説明】

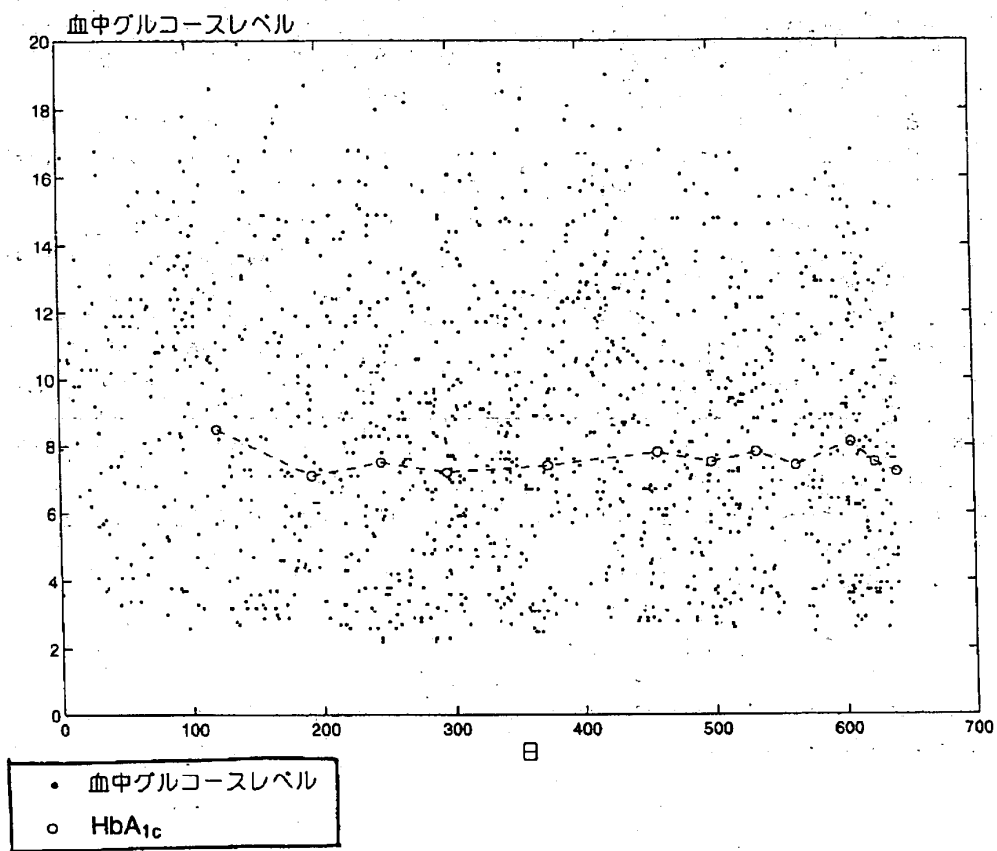
- 1…血中グルコース測定ユニット
- 2…インターフェース
- 3…移動電話
- 4…中央データ処理局

【図6】

図 6



【図1】



【図2】

【図3】

図 2

血中グルコースレベル

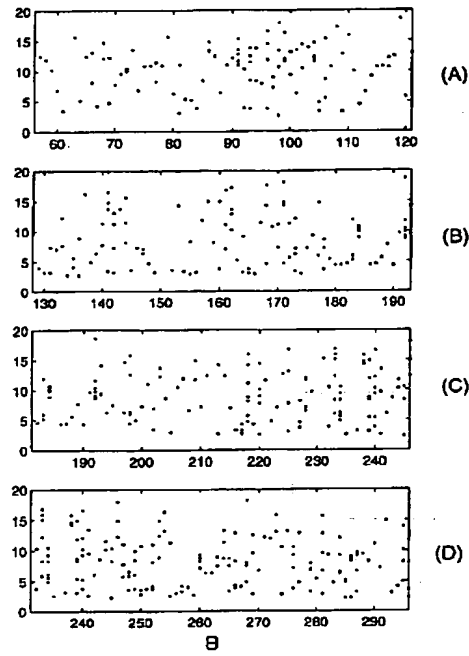
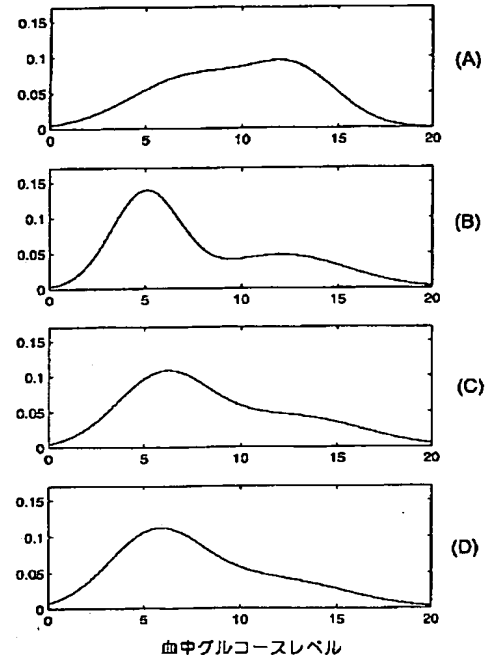
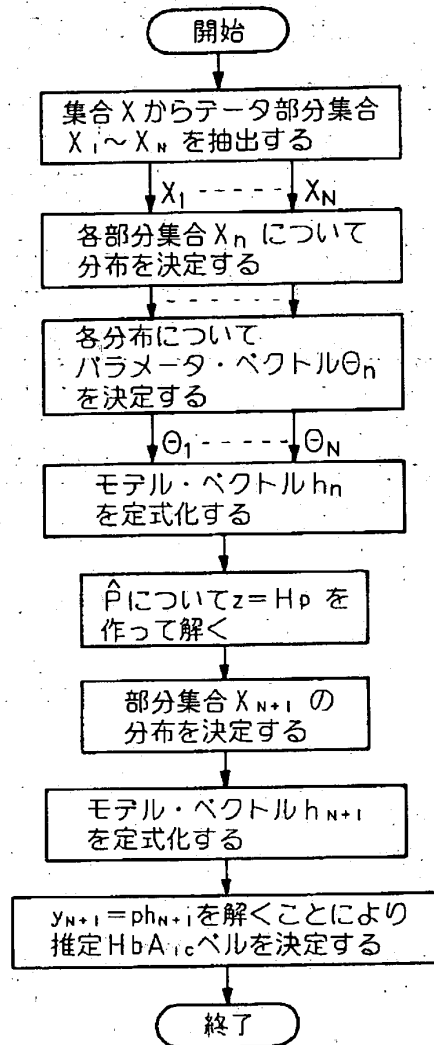


図 3



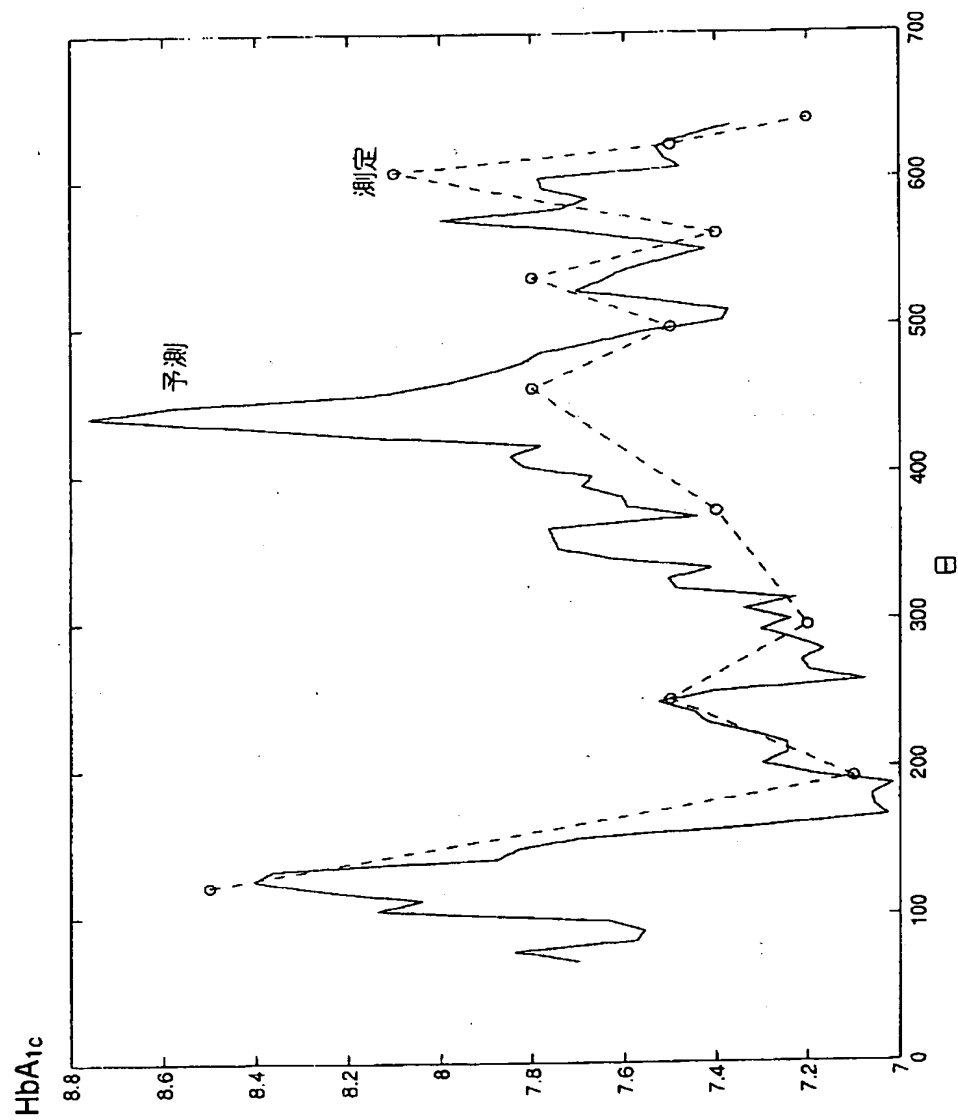
【図4】

図 4



【図5】

図 5



THIS PAGE BLANK (USPTO)